

Anness I
Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-
Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal 5 fluorouracil (applikazzjoni i.v.), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Id-dejta disponibbli dwar defiċjenza ta' DPD kif ukoll il-benefiċċji u l-limitazzjonijiet ta' ġenotipar bil-quddiem f'pazjenti kkurati b'5-fluorouracil u l-promediċina tiegħu capecitabine ġew diskussi fil-livell tal-UE fl-2017 (minuti tal-PRAC Lulju 2017; EMEA/H/C/000316/II/0074). Il-PRAC ikkunsidra li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom 5-fluorouracil (applikazzjoni i.v.) għandha tiġi aġġornata biex tinkludi informazzjoni dwar defiċjenza ta' DPD u ġenotipar DPYD f'konformità mal-konklużjonijiet ta' din ir-reviżjoni.

Kwalunkwe informazzjoni li ma jeżisti l-ebda antidotu għandha titneħħa minn sezzjoni 4.9 tas-Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC), peress li din ma tkunx konformi mad-dejta tal-letteratura reveduta.

Barra minn hekk, dejta mill-intervall irrappurtat, dejta kumulattiva, rapporti tal-letteratura u mekkaniżmu ta' azzjoni plawsibbli jindikaw li hemm assoċjazzjoni possibbli bejn kura b'5-fluorouracil (applikazzjoni i.v.) u enċefalopatija iperammonemika. Il-pronjozi klinika ta' enċefalopatija iperammonemika kif ukoll ir-riskju magħruf ta' lewkoenċefalopatija jiddependu ħafna minn dijanjozi bikrija sabiex jiġu żgurati rikonossiment u kura kmieni. Il-mekkanizmu possibbli u l-proporzjon ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied fost każijiet ta' enċefalopatija iperammonemika jappoġġjaw il-fatt li dawn jistgħu jkunu fatturi ta' riskju għal dan l-avveniment avvers. Dan għandu jiġi rifless ukoll f'sezzjoni 4. Enċefalopatija iperammonemika għandha wkoll titniżżel f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC. Lewkoenċefalopatija hija riskju magħruf f'pazjenti li jirċievu dożi għoljin ta' 5-FU u f'pazjenti b'defiċjenza ta' DPD. Filwaqt li d-dejta hija limitata, informazzjoni mill-letteratura ma tippermettix li jiġi eskluż li tista' tkun ukoll riskju li b'dożi aktar baxxi jew f'pazjenti mingħajr defiċjenza ta' DPD. Il-frazzjiet eżistenti f'sezzjoni 4.8 għandu jiġi aġġornat kif xieraq.

Disturbi kardijaċi huma riskju identifikat importanti ta' 5-fluorouracil. Meta tiġi kkunsidrata l-informazzjoni kollha disponibbli dwar kardjotossicità f'pazjenti kkurati b'5-fluorouracil, inkluż dokument ta' pożizzjoni riċenti ta' soċjetà Ewropea u linja gwida tal-onkoloġija aġġornata, il-PRAC ikkunsidra li f'sezzjoni 4.4, għandha tiġi riflessa twissija biex tiddekrivi t-tip ta' kardjotossicità osservata u tiwssi li dawn huma aktar komuni f'pazjenti li jirċievu infużjoni kontinwa. Sabiex tiskatta l-monitoraġġ tal-funzjoni kardijaka waqt il-kura u titwaqqaf il-kura f'każ ta' kardjotossicità severa. It-twissija għandha tinforma wkoll li storja preċedenti ta' mard tal-arterja koronarja tista' tkun fattur ta' riskju għal reazzjonijiet avversi kardijaċi. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti li esperjenzaw uġiġh fis-sider waqt korsijiet ta' kura, jew pazjenti bi storja ta' mard tal-qalb. Uri wkoll relazzjoni kawżali bejn kura b'5-fluorouracil u każijiet ta' attakk tal-qalb u perikardite. Dawn għandhom jiġu inklużi bħala reazzjonijiet avversi għal mediċina fl-informazzjoni dwar il-prodott. Abbażi ta' dejta mill-letteratura u minn rappurtar spontanju, il-PRAC ikkunsidra i hemm relazzjoni kawżali bejn kura b'5-Fluorouracil u perikardite. Dawn ir-reazzjonijiet avversi għal mediċina għandhom jiġu inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott bi frekwenza mhux magħruf.

Wara kura b'5-fluorouracil, ġew identifikati każijiet ta' attakk tal-qalb, newtropenija bid-deni u infezzjonijiet. Dawn ir-reazzjonijiet avversi għal mediċina għandhom jiġu inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom 5-fluorouracil (applikazzjoni i.v.).

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal 5-fluorouracil (applikazzjoni i.v.) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom 5-fluorouracil (applikazzjoni i.v.) mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom 5-fluorouracil (applikazzjoni i.v.) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.3

Għandha tidded kontraindikazzjoni kif ġej:

- **F'pazjenti b'nuqqas sħiħ magħruf ta' attività ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ara sezzjoni 4.4.)**

- Sezzjoni 4.4

Għandhom jiġdiedu twissijiet kif ġej:

Kardjotossicità

Kardjotossicità għet assoċjata ma' terapija bi fluoropyrimidine, inkluż infart mijokardjaku, anġina, aritmiji, mijokarditi, xokk kardjoġeniku, mewt f'dagga u tibdil elettrokardjografiku (inkluż każijiet rari ħafna ta' titwil tal-QT). Dawn l-avvenimenti avversi huma aktar komuni f'pazjenti li jirċievu infużjoni kontinwa ta' 5-fluorouracil milli injezzjoni bolus. Storja preċedenti ta' mard tal-arterja koronarja tista' tkun fattur ta' riskju għal reazzjonijiet avversi kardijaċi. Għalhekk għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti li esperjenzaw uqigħ fis-sider waqt korsijiet ta' kura, jew pazjenti bi storja ta' mard tal-qalb. Il-funzjoni kardijaka għandha tiġi mmonitorjata regolarment waqt kura bi fluorouracil. F'każ ta' kardjotossicità severa, il-kura għandha titwaqqaf.

[...]

Enċefalopatija

Ġew irrappurtati każijiet ta' enċefalopatiji (inkluż enċefalopatija iperammonemika, lewkoenċefalopatija) assoċjati ma' kura b'5-fluorouracil minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq. Sinjali jew sintomim ta' enċefalopatija huma tibdil fl-istat mentali, konfużjoni, diżorjentazzjoni, koma jew atassija. Jekk pazjent jiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi, waqqaf il-kura u ttestja l-livelli ta' ammonja fis-seru immedjatament. F'każ ta' livelli għoljin ta' ammonja fis-seru, ibda terapija li tbaxxi l-ammonja.

Hija meħtieġa l-kawtela meta jinġhata fluorouracil lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied. Pazjenti b'funzjoni tal-kliewi u/jew tal-fwied indebolita jistgħu jkollhom žieda fir-riskju għal iperammonemija u enċefalopatija iperammonemika.

[...]

Defiċjenza ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

Tossicità f'każijiet rari, mhux mistennija, severa (eż. stomatite, dijarea, infjammazzjoni mukuża, newtopenija u newrotossicità) assoċjati ma' 5-fluorouracil għet attribwita għal defiċjenza ta' attività ta' DPD.

Pazjenti b'attività ta' DPD baxxa jew niegşa, enzima involuta fid-degradazzjoni ta' fluorouracil jinsabu f'riskju miżjud għal reazzjonijiet avversi severi, ta' periklu għall-ħajja jew fatali kkawżati minn fluorouracil. Għalkemm defiċjenza ta' DPD ma tistax tiġi definita b'mod preċiż, huwa magħruf li pazjenti b'ċerti mutazzjonijiet omoziqożi jew ċerti komposti eteroziqożi fil-lokus tal-ġene DPYD (eż. (e.g. varjanti DPYD*2A, c.1679T>G,

c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3), li jistgħu jikkawżaw nuqqas sħiħ jew kważi sħiħ ta' attività enzimatika ta' DPD (kif determinat minn assaġġi tal-laboratorju), għandhom l-oġġla riskju ta' tossiċità ta' periklu għall-ħajja jew fatali u m'għandhomx jiġu kkurati b'5-fluorouracil (ara sezzjoni 4.3). L-ebda doża ma ntweriet li hija sigura għal pazjenti b'nuqqas sħiħ ta' attività ta' DPD.

Pazjenti b'ċerti varjanti ta' DPYD eterożiogożi (inkluż varjanti DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T u c.1236G>A/HapB3) intwerew li għandhom riskju miżjud ta' tossiċità severa meta jiġu kkurati bi fluoropyrimidines.

Il-frekwenza tal-ġenotip eterożiogoż DPYD*2A fil-ġene DPYD f'pazjenti Kawkasi hija madwar 1%, 1.1% għal c.2846A>T, 2.6-6.3% għal varjanti c.1236G>A/HapB3 u 0.07 to 0.1% għal c.1679T>G. Il-ġenotipar għal dawn l-alleli huwa rakkomandat li jidentifika pazjenti f'riskju miżjud għal tossiċità severa. Deġta dwar il-frekwenza ta' dawn il-varjanti ta' DPYD f'popolazzjonijiet oħra minbarra dik Kawkasa hija limitata. Ma jistax jiġi eskluż li varjanti rari oħra jistgħu jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' tossiċità severa.

Pazjenti b'defiċjenza ta' PDP parzjali (bħal dawk b'mutazzjonijiet eterożiogożi fil-ġene DPYD) u fejn il-benefiċċji ta' 5-fluorouracil huma meġjusa li huma ikbar mir-riskji (meta tiġi kkunsidrata l-adegwatezza ta' reġimen kimoterapewtiku mhux bi fluoropyrimidine alternattiv), għandhom jiġu kkurati b'kawtela kbira u għandu jsir monitoraġġ frekwenti b'aqgustament fid-doża skont it-tossiċità. Jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-bidu f'dawn il-pazjenti sabiex tiġi evitata tossiċità serja. M'hemmx biżżejjed deġta biex tiġi rakkomandata doża speċifika f'pazjenti b'attività ta' DPD parzjali kif imkejjel minn test speċifiku. Ġie rrappurtat li l-varjanti DPYD*2A, c.1679T>G iwasslu għal tnaqqis ikbar fl-attività enzimatika meta mgabbel ma' varjanti oħra b'riskju oġġla ta' effetti sekondarji. Attwalment m'hemmx ċertezza dwar il-konsegwenzi ta' doża mnaqqsa fuq l-effikaċja. Għalhekk, fin-nuqqas ta' tossiċità serja, id-doża tista' tiżdied filwaqt li l-pazjent jiġi mmonitorjat b'attenzjoni.

Il-pazjenti li jittestjaw negattivi għall-alleli msemija hawn fuq xorta jista' jkollhom riskju ta' avvenimenti avversi severi.

F'pazjenti b'defiċjenza ta' DPD mhux rikonoxxuta li jiġu kkurati b'5-fluorouracil kif ukoll f'dawk il-pazjenti li jittestjaw negattivi għal varjazzjonijiet ta' DPYD speċifiċi, tossiċitajiet ta' periklu għall-ħajja li jidhru bħala akuti, tista' sseħħ doża eċċessiva (ara sezzjoni 4.9). Fil-każ ta' tossiċità akuta ta' grad 2-4, il-kura għandha titwaqqaf immedjatament. Għandu jiġi kkunsidrat twaqqif permanenti abbażi ta' valutazzjoni klinika tal-bidu, id-durata u s-severità tat-tossiċitajiet osservati.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(ġejjin) għandha(hom) tiżdied(jiżdiċiedu) taħt l-SOC Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika bi frekwenza komuni:

- newtropenija bid-deni

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(ġejjin) għandha(hom) tiżdied(jiżdiċiedu) taħt l-SOC Infezzjonijiet u infestazzjonijiet bi frekwenza komuni ħafna:

- infezzjonijiet

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(ġejjin) għandha(hom) tiżdied(jiżdiċiedu) taħt l-SOC Disturbi fil-qalb bi frekwenza rari ħafna:

- attakk tal-qalb

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(ġejjin) għandha(hom) tiżdied(jiżdiedu) taħt l-SOC Disturbi fil-qalb bi frekwenza mhux magħruf:

- **perikardite**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(ġejjin) għandha(hom) tiżdied(jiżdiedu) taħt l-SOC Disturbi fis-sistema nervuża bi frekwenza mhux magħruf:

- **enċefalopatija iperammonemika**

Jekk applikabbli, id-deskrizzjoni tar-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(ġejjin) għandha tinbidel taħt l-SOC Disturbi fis-sistema nervuża:

- lewkoenċefalopatija inkluz atassija, sindrome ċerebellari akut, diżartrija, konfużjoni, diżorjentazzjoni, mijastenija, afasija, konvużjoni jew koma f'pazjenti li jirċievu dożi għoljin ta' 5-FU u f'pazjenti b'defiċjenza ta' DPD
- Sezzjoni 4.9

Kwalunke referenza għall-fatt li ma jeżisti l-ebda antidotu għandha titneħħa.

- Sezzjoni 5.2

Għandu jiżdied dan li ġej:

5-fluorouracil jiġi katabolizzat mill-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) għall-dihydro-5-fluorouracil (FUH2) ħafna ingas tossiku. Dihydropyrimidinase jaqsam iċ-ċirku tal-pirimidina biex joħroġ aċidu 5-fluoro-ureidopropionic (FUPA). Finalment, β-ureido-propionase jaqsam FUPA għal α-fluoro-β- alanine (FBAL) li jitneħħa mill-awrina. L-attività ta' dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) hija l-pass li tillimita r-rata. Defiċjenza ta' DPD tista' twassal għal żieda fit-tossicità ta' 5-fluorouracil (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Fuljett ta' Tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża [isem il-prodott]

Tużax [isem il-prodott]:

- jekk taf li m'għandek l-ebda attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tuża [isem il-prodott]

- **jekk taf li għandek defiċjenza parzjali fl-attività tal-enzima dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)**
- **jekk għandek problemi b'qalbek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza xi uġiġh fis-sider waqt il-kura.**

Defiċjenza ta' DPD: Defiċjenza ta' DPD hija kondizzjoni rari preżenti fit-twelid li normalment ma tkunx assoċjata ma' problemi tas-saħħa sakemm ma tirċivix ċerti mediċini. Jekk għandek defiċjenza ta' DPD mhux rikonossuta u tiegħu 5-fluorouracil, inti tinsab f'riskju miżjud ta' bidu kmieni akut ta' forom severi tal-effetti sekondarji elenkati taħt sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti m'hasseb dwar xi wieħed mill-effetti sekondarji jew jekk tinnota xi effetti sekondarji addizzjonali mhux elenkati fil-fuljett ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek immedjatament, jekk tesperjenza s-sinjali jew sintomi li ġejjin: bidu ġdid ta' konfużjoni, diżorientazzjoni, jew inkella bidla fl-istat mentali, diffikultà fil-bilanċ jew koordinazzjoni, disturbi tal-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' enċefalopatija li tista' twasal għal koma jew mewt, jekk tibqa' ma tiġix ikkurata.

4. Effetti sekondarji possibbli

Jekk iseħħ xi wiehed milli ġejjin, għid lit-tabib tiegħek immedjatament:

[...]

- uġiqh fis-sider

- qtugħ ta' nifs

[...]

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10

- infezzjonijiet

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10

[...]

- ċelloli bojod tad-dem m baxxi akkumpanjati b'deni

[...]

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100

Rari: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000

Rari ħafna: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000

[...]

- attakk tal-qalb

[...]

Mhux magħruf: ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

[...]

- enċefalopatija iperammonemika (disfunzjoni tal-moħħ ikkawżata minn livelli għoljin ta' ammonja)

Anness III
Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Settembru 2018
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	03/11/2018
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	02/01/2019